FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

N° 752

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Simonne FAVRE

née le 23 avril 1934 à Boulogne (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le : 27 JUIN 1965

INTOXICATION MASSIVE PAR LE MALATHION (ORGANOPHOSPHORE) SURVEILLANCE BIOLOGIQUE PAR PAPIER REACTIF.

Président : M. GAULTIER, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Simonne F A V R E

née le 23 avril 1934 à Boulogne (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le :

INTOXICATION MASSIVE PAR LE MALATHION (ORGANOPHOSPHORE) SURVEILLANCE BIOLOGIQUE PAR PAPIER REACTIF.

Président : M. GAULTIER, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK
LEIDEN

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

MM.

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELCARRÉ (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon Père

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534917_0043

A ma Mère

En témoignage de reconnaissance.

A Monsieur le Professeur M. Gaultier

Professeur de Clinique Toxicologique à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Fernand Widal

Nous lui exprimons toute notre gratitude de nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette Thèse.

A Monsieur le Professeur Agrégé E. Fournier

Professeur Agrégé de Médecine légale à la Faculté de Médecine de Paris.

Médecin de l'Hôpital Fernand Widal.

Dont la bienveillance et les conseils furent pour nous une aide très précieuse.

A Monsieur le Docteur P. Gervais

Médecin Assistant des Hôpitaux de Paris

Médecin de l'Hôpital Fernand Widal.

Nous lui exprimons toute notre reconnaissance pour l'intérêt qu'il a pris dans la réalisation et la rédaction de cette Thèse.

INTRODUCTION

La large diffusion dans le public des insecticides organophosphorés multiplie les possibilités d'intoxication accidentelles ou volontaires par ces produits.

C'est à l'inhibition des cholinestérases que les organophosphorés doivent leurs propriétés insecticides ; c'est le même mécanisme qui provoque les manifestations cliniques et biologiques de l'intoxication par ces produits chez l'homme.

L'apparition des signes d'excitation para-sympathique, nottement le myosis, jointe à la notion d'exposition au toxique, constituent les éléments cliniques du diagnostic de l'intoxication par ces substances.Il sera confirmé par le dosage des cholinestérases dont l'abaissement est le stigmate biologique de l'intoxication par les organophosphorés.

L'efficacité du traitement de ces intoxications est appréciée à la fois par la surveillance des signes cliniques,-disparition des signes para-sympathiques et des signes biologiques-remontée du taux des cholinestérases.

C'est dire tout l'interêt que présente la mise au point des méthodes biologiques qui permettent d'évaluer le taux des cholinestérases.

PLAN

I- Rappel physiopathologique et clinique

A- Les organophosphorés

1°) propriétés générales

2°) utilisation

B- Mode d'action

1°) les cholinestérases

2°) mode d'action - rôle physiologique

3°) inhibition des cholinestérases

4°) intoxication chez l'homme

C- Principesthérapeutiques

II- Observation

A- clinique

B- biologique

III- Discussion

A- Interêt diagnostic du dosage des cholinestérases par la méthode au papier réactif :

- sensibilité
- spécificité
- renseignements diagnostics

B- Intérêt pour la poursuite du traitement :
contrathion et cholinestérases

- clinique : Atropine
- cholinestérases : papier

I-Rappel physiopathologique et Clinique

A- LES DIFFERENTS ORGANOPHOSPHORES (12, 18).

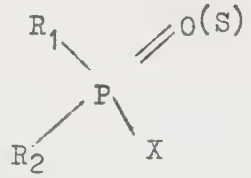
Près d'un siècle s'est écoulé entre la synthèse du premier organophosphoré (1854) et la mise au point du premier insecticide de cette famille(1944).

De Clermont (1854) synthétise le TETRAEHYL PYRO-PHOSPHATE ouTEPP. (11) Il faudra attendre la période précédent la seconde guerre mondiale pour que leurs propriétés soient connues et les applications qui en découlent envisagées.

Schrader, travaillant chez Bayer, synthétise de nombreux corps de cette série chimique et en étudia les propriétés. L'utilisation militaire de ces produits fut envisagée, tant en Allemagne (TABUN, SARIN), qu'en Angleterre.(SOMAN)

Cependant en 1944, Schrader, (35) qui poursuivait ses recherches sur les propriétés insecticides des organophosphorés, mit au point le PARATHION, ester diéthyl-thiophosphorique, du paranitrophénol. Depuis cette époque, des nouveaux produits ont fait leur apparition sur le marché, multipliant l'arsenal insecticide des agriculteurs, en même temps que les cas d'intoxication.

1°) Propriétés Générales des Organophosphorés



Formule Générale d'un Organophosphoré

Selon les radicaux substitués, les propriétés biologiques, la toxicité nottement, et les propriétés physicochimiques de ces corps varient.

Ils peuvent se présenter sous forme de gaz (TABUN), de liquides (PARATHION), ou de solides.
Leur toxicité par voie respiratoire est expliquée par leur tension de vapeur élevée ; leur solubilité dans les graisses explique la possibilité de pénétration à travers les téguments.

2°) Utilisation des Organophosphorés

Les organophosphorés sont actifs aussi bien par ingestion que par simple contact pour les parasites des végétaux. Certains présentent l'avantage d'être véhiculés par le système vasculaire végétal, prolongeant ainsi leur action un certain temps après la période d'application . (insecticides systémiques)

L'utilisation des organophosphorés dans la lutte contre des maladies parasitaires animales et spécialement l'hypodermose bovine est plus récente ; le parathion utilisé initialement se révéla trop toxique et d'autres produits furent synthétisés par la suite. (6,27).

B- MODE D'ACTION des ORGANOPHOSPHORES

Les propriétés anticholinestérasiques des Organophosphorés constituent la base de leur toxicité.

1°) Les CHOLINESTERASES (6,20,38)

Famille d'enzymes responsables de l'hydrolyse de l'acétylcholine, en choline et acide acétique, deux types proncipaux de cholinestérase ont pu être individualisés chez les êtres vivants malgré quelques différences entre les espèces. (28,41)

Le premier type est constitué par la cholinestérase vraie (ou cholinestérase spécifique, acétylcholinestérase) qui est caractérisée par sa plus grande spécificité vis à vis de l'acétylcholine et des esters-choliniques, sa localisation érythrocytaire et dans le système nerveux.

Les pseudo-cholinestérases appartiennent au second type.

Elles peuvent hydrolyser, outre la cholinestérase et les esters cholinigues les esters non cholinigues ; on les retrouve essentiellement dans le plasma.

D'autres éléments permettent encore de les différencier :

l'acétylcholinestérase a une activité maxima pour les faibles concentrations de substrat, l'excès de substrat a un effet inhibiteur.

Au contraire une forte concentration de substrat favorise l'activité des pseudocholinestérases. (3,29)

Enfin, il faut noter que l'action d'inhibiteurs a permis de différencier dans les pseudocholinestérases une cholinestérase atypique. Celle-ci est beaucoup moins sensible à l'inhibition par dibucaïne que la cholinestérase sérique de la majorité des individus.
Cette cholinestérase atypique est très rare, sa présence dépendant d'un gêne allèle de celui de la cholinestérase typique. Chez les hétérozygotes on retrouve dans le sérum le mélange des deux types. (24)

2°) MODE D'ACTION -ROLE PHYSIOLOGIQUE DES CHOLINESTERASES

Si le rôle des pseudocholinestérases n'est pas élucidé, celui de l'acétylcholinestérase l'est beaucoup mieux.

Son intervention dans la maturation des érythrocytes n'est qu'une découverte assez récente. (33,45) Son action physiologique la plus importante et la mieux connue se manifeste dans la transmission cholinergique de l'influx nerveux.

Celle-ci intervient au niveau :

- du sustème nerveux autonome
  (des fibres préganglionnaires à travers les ganglions sympathiqueset parasympathiques)
- des fibres post-ganglionnaires cholinergiques
  (vers muscles lisses, coeur, cellules secrétoires)
- des synapses du système nerveux central.

Dans les circonstances normales, l'acétylcholine ayant transmis son message, la cholinestérase l'hydrolyse immédiatement, la synapse ainsi libérée redeviendra sensible au nouvel apport d'acétylcholine véhiculant l'influx suivant.

En l'absence de cholinestérase, l'acétylcholine s'accumule au niveau des synapses ou de la jonstion neuromusculaire provoquant une hyperactivité des unités fonctionnelles (accumulation faible) ou une paralysie musculaire (accumulation forte).

Lors de l'intoxication par les anticholinestérases et nottement les organophosphorés, l'excès d'acétylcholine au niveau des terminaisons parasympathiques provoquent des symptômes qui évoquent une excitation vagale.

3°) L'INHIBITION DES CHOLINESTERASES (6,44)

De très nombreux inhibiteurs des cholinestérases sont connus ; l'inhibition dont ils sont responsables peut être réversible ou irréversible.

Les corps des groupe ésérine, prostigmine sont des inihbiteurs de type compétif, qui se fixent par une liaison polaire spontannément réversible sur l'enzyme (au niveau du pôle anionique).

Au contraire, la fixation des organophosphorés se fait sur le pôle cationique de l'enzyme au niveau du site estérasique, par une liaison forte, de covalence irréversible. Les organophosphorés provoquent une phosphorylation de l'enzyme. (1,2,44)

La plupart des composés organophosphorés sont des inhibiteurs directs des cholinestérases. Le Parathion n'est pas directement inhibiteur ; métabolisé par le foie, où il subit une oxydation, il se transforme en Paraoxon qui est son métabolite toxique (16). Le Paraoxon phosphoryle la cholinestérase il est dégradé et le métabolite terminal éliminé par voie urinaire est le paranitrophénol.

4°) INTOXICATION CHEZ L'HOMME (8,12,18)

Les organophosphorés entraînent l'accumulation d'acétylcholine et provoquent, nous l'avons dit, des effets parasympathicomimétiques.

I : Schématiquement, ceux-ci évolueront en deux phases

1°) Phase muscarinique

avec hypersécrétion lacrymale, sudorale nasale
troubles digestifs : diarrhée

- cardiaques : bradycardie
- respiratoires : hypersécrétion bronchique et dyspnée

myosis

2°) Phase nicotinique où les signes neuromusculaires sont au premier plan :

fascilulation, crampes contracture
fatigabilité
convulsions
paralysie (respiratoire pouvant entraîner la mort)

3°) Des troubles centraux peuvent les accompagner

anxiété
somnolence, insomnie

Signes plus graves

céphalée, confusion mentale, état dépressif

Au maximum, ataxie, troubles du langage, et finalement coma, arrêt respiratoire.

II : En clinique le groupement et l'intensité des signes dépendent du mode d'intoxication et de la dose du toxique.

Les organophosphorés peuvent pénétrer par les voies pulmonaire , digestive ou cutanée selon les circonstances de l'intoxication, Habituellement l'intoxication survient souvent accidentellement, spécialement chez l'enfant ; parfois il s'agit de suicide ou de crime. La contamination est plus fréquente chez les ouvriers agricoles.

Une vaporisation d'une faible quantité d'organophosphoré n'entraîne que des signes locaux, oculaires ou respiratoires.

Les signes généraux ne se manifestent que pour une dose plus forte, quelque soit le mode de contamination. Ils débuteront précocement, dans la demi-heure qui suit une exposition respiratoire, une heure après une ingestion, deux ou trois heures après une contamination cutanée.

Souvent le début des signes cliniques est marquée par l'apparition d'un syndrôme muscarinique sans que le myosis soit forcément le signe le plus précoce, avec nausées, anorexie, douleurs épigastriques.

Cependant, si la porte d'entrée est cutanée, des fasciculations et des sueurs pourront être les premiers signes, qui seront respiratoires en cas d'inhalation.

Lorsque l'intoxication est constituée, le syndrôme muscarinique se complète avec au maximum défécation et miction involontaire, spasme et hypersécrétion bronchique. Secondairement, se constitue le syndrôme nicotinique qui peut aller jusqu'à la parésie des muscles respiratoires . A ces deux syndrômes s'associent les troubles centraux avec apparition d'anomalies à l'électroencéphalogramme.

Les troubles respiratoires, avec anoxie et hypercapnie sont généralement responsables de la mort. Ces signes pourront survenir très rapidement en cas d'intoxication massive.

La toxicité O.P. est variable selon les produits.
Nottement si d'assez nombreux cas d'intoxication par le Parathion ont été rapportés, dans la littérature, ceux provoqués par le Malathion, produit moins toxique, sont moins fréquents.

C- METHODES CLASSIQUES DE SURVEILLANCE (6, 10, 36, 41)

Le dosage des cholinestérases sanguines et la recherche des métabolites urinaires des organophosphorés constituent à la fois les éléments de dépistages et de la surveillance de l'évolution des intoxications par ces produits.

I- DIFFERENTES TECHNIQUES DE DOSAGE DES CHOLINESTERASES

Elles sont nombreuses, mais reposent sur des principes de base assez simples, fondés sur les éléments de la réaction enzymatique :

ACETYLCHOLINE + CHOLINESTERASES ⟶ CHOLINE + ACIDE ACETIQUE

Deux groupes de méthodes ont été mis au point.

1°) Dans le premier groupe, l'acide acétique libéré est détecté par différents procédés.

a- par titrimétrie en utilisant un alcali, en présence d'un indicateur de pH. C'est la méthode la plus ancienne. (9,21,37)

b- par manométrie à l'aide d'un appareil de Warburg, qui mesure le dégagement de CO_2. La précision de cette méthode permet de la considérer comme une des méthodes de référence(résultats exprimés en $\mu\ell$ de CO_2 dégagés par rapport au temps) (4,5).

c- par électrométrie, méthode de Michel. Cette méthode permet l'appréciation du taux des cholinestérases globulaires et plasmatiques.(30)

Une quantité connue de plasma ou d'hématies hémolysées est mise en présence d'une quantité connue d'acétylcholine. Le pH initial et le pH après une demi heure de réaction sont mesurés à l'aide d'un pH mètre ; leur différence mesure l'abaissement du pH, qui exprime l'activité hydrolytique de la cholinestérase étudiée ; les résultats sont exprimés en Δ pH/h.

2°) Dans le second groupe, on dose l'acétylcholine résiduel après un certain temps de réaction enzymatique. Cette méthode colorimétrique mise au point par Hestrin utilise la propriété qu'a l'acétylcholine de réagir avec l'hydroxylamine pour donner un produit qui forme un complexe coloré avec les sels ferriques (mesure spectrophotométrique) . De nombreuses méthodes dérivées de la méthode d'Hestrin ont été mises au point. (22,39,43)

De ces différentes méthodes, les plus employées sont la méthode électrométrique de Michel, la méthode manométrique, la méthode colorimétrique d'Hestrin. Nous verrons plus loin l'intérêt de l'utilisation du papier réactif.

2e VARIATIONS DU TAUX DES CHOLINESTERASES

Le taux des cholinestérases des sujets sains subit de grandes variations individuelles. Voici d'après ZAVON les variations physiologiques de ce taux chez l'homme : (46)

Activité cholinestérasique (PH/h) du sang humain normal		
	hommes	femmes
Globules rouges moyenne ± D.S.	0,766 ± 0,081	0,750 ± 0,082
Plasma moyenne ± D.S.	0,953 ± 0,187	0,817 ± 0,187

Les variations pathologiques des cholinestérases sont multiples et leur mesure ne constitue pas un test spécifique d'une affection donnée.

Les hypocholinestérasémies peuvent être classés en endogènes et exogènes.(25,38,40)

L'insuffisance hépatique des cirrhoses avancées et des hépatites graves constitue une des principales causes endogènes et le dosage de l'enzyme a dans ces affections une valeur pronostique.

Déprimée à un moindre degré au cours des états de dénutrition, l'activité cholinestérasique en apprécie l'importance et la gravité . Dans les affections rhumatismales, la baisse du taux d'enzyme est moins importante et elle n'est que transitoire après un choc traumatique ou opératoire.

Les hypocholinestérasémies exogènes sont provoquées par les inhibiteurs des cholinestérases et nottement les organophosphorés. Etant donné les variations individuelles du taux de cholinestérases, le dosage de ces enzymes doit être pratiqué avant toute exposition au toxique, nottement chez les ouvriere qui le manipulent de façon habituelle.

Pour Celice(8), le dosage des cholinestérases globulaires aurait surtout de l'importance et la baisse progressive des cholinestérases est mieux supportée qu'une chute brutale.

Lors de l'intoxication par les organophosphorés, la cholinestérase plasmatique a son taux déprimé plus rapidement que celui de la cholinestérase globulaire ; il remontera plus vite, car la restauration de l'enzyme globulaire est liée à la maturation des érythrocytes.

L'hyperactivité des cholinestérases est moins fréquemment retrouvée, et c'est essentiellement les syndromes néphrotiques qui en sont responsables. C'est là que l'on retrouve les taux les plus élevés. A un moindre degré l'hyperactivité se manifeste également dans les états pléthoriques, l'hypertension, l'athéromatose.

3e DOSAGE DES METABOLITES URINAIRES

Ce dosage n'est possible que pour certains organophosphorés, nottement pour le PARATHION dont le métabolite terminal, le paranitrophénol est éliminé dans les urines.

D- PRINCIPES THERAPEUTIQUES (12,18)

Le traitement de l'intoxication par les O.P. associe l'utilisation d'antidotes aux méthodes de réanimation et à la décontamination du sujet.

1°) LES ANTIDOTES

L'antidote le plus anciennement connu et utilisé est l'atropine ; parasympathicolytique, il agit essentiellement sur la phase muscarinique et, à un moindre degré, sur les signes centraux. Les doses administrées sont assez fortes, car la tolérance des sujets intoxiqués par les anticholinestérasiques est nettement supérieure à celle d'un sujet sain.

Si l'on admet que la première injection peut être faite avant l'arrivée du médecin, la surveillance médicale ultérieure est de rigueur.

L'injection initiales sera de 2mg, renouvelée tous les quart d'heure, en surveillant l'apparition de signes d'atropinisation (peau sèche et rouge, tachycardie) ; l'atropinisation sera maintenue 24-48 heures, voire plusieurs jours, selon la gravité de l'intoxication, sous surveillance hospitalière stricte.

Si une anoxie est apparue, l'atropine est formellement contre-indiquée, avant le rétablissement d'une ventilation normale, car elle peut déclencher une fibrillation ventriculaire;

L'atropine qui neutralise l'acétylcholine est inactive sur le trouble m métabolique essentiel provoqué par les organophosphorés, l'inhibition des cholinestérases.

2°) LES ANTIDOTES SPECIFIQUES

Ce sont des substances capables de déplacer l'inhibiteur des cholinestérases, c'est-à-dire de réactiver l'enzyme.

Pour comprendre le mécanisme d'action de ces réactivateurs, rappelons qu'il existe à la surface de la molécule de cholinestérase deux centres actifs(6,14,31) : site anionique et site cationique estérasique. Lors de l'hydrolyse enzymatique le pôle anionique (négatif) attire le NH_4^+ de l'acétylcholine, le fixe et oriente la molécule du substrat pour permettre l'action hydrolytique de l'enzyme au niveau du pôle estérasique. Celui-ci fixe l'extrémité ester de l'acétylcholine.

Nous avons vu que les organophosphorés se fixent essentiellement au niveau de ce pôle estérasique, formant un enzyme phosphosylé inhibé irréversiblement.(1, 2, 6, 23).

Hors certaines substances permettent d'accéler l'hydrolyse du composé Enzyme-Inhibiteur, qui normalement est extrêmement lente. Ces substances régénèrent donc les cholinestérases. Leur point d'impact se situe au niveau de l'atome de P. du complexe Enzyme-Inhibiteur.(13,15)
L'action de ces réactivateurs peut être ainsi schématisée : (39)

$$EI + R \longrightarrow EIR \longrightarrow E + IR$$

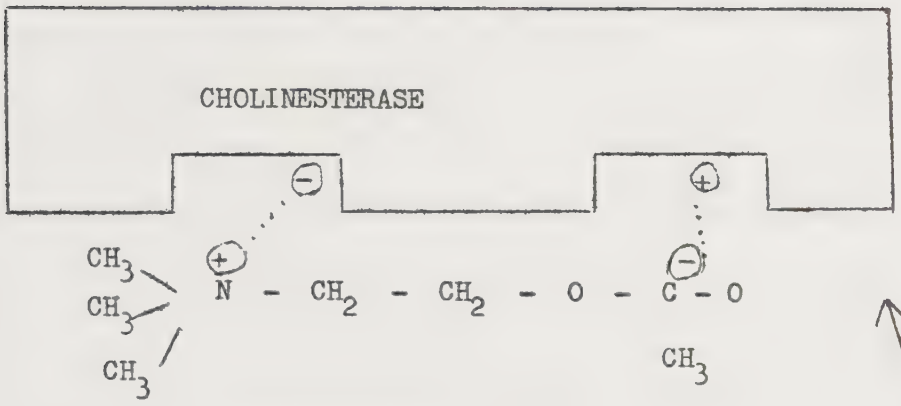
Le réactivateur (R) forme avec l'enzyme inhibé (EI) un complexe (EIR) qui se dissocie rapidement en enzyme réactivé (E) et en un nouveau complexe, inhibiteur-réactivateur(IR).

De nombreux corps ayant cette propriété ont été synthétisés. Ils appartiennent au groupe pyridyl aldoxime.

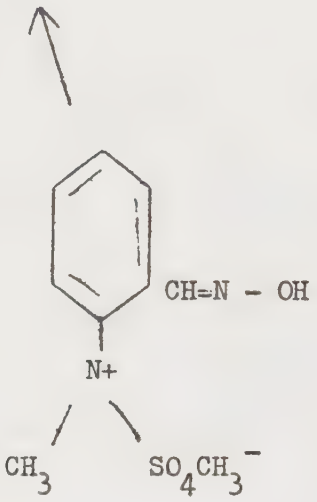
Aux Etats-Unis un des composés utilisés est l'alphapyridyl, aldoxime ou PAM

En France c'est le sulfométhylate de l'alphapyridolalxime(7676 RP) qui

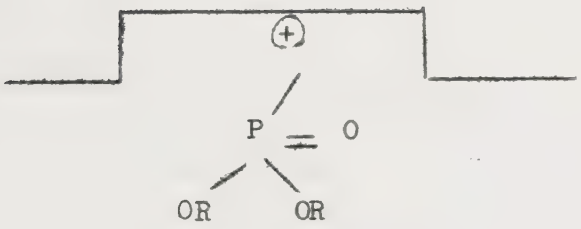
Hydrolyse de l'Enzyme



Acétylcholine



7.676 R.P.
Réactivation
de l'enzyme



Organophosphorés

Inhibition de l'enzyme.

En France c'est le sulfométhylate de l'alphapyridolaldoxine (7676 RP) qui est employé depuis les travaux de Celice et Fournel en 1956(7,17)

Le 7676 RP se présente en solution et peut être administré par voie intraveineuse lente (un ml par minute), en perfusion dans les formes graves.

Dans les formes plus atténuées, les voies sous-cutanées, intramusculaires ou buccale seront suffisantes.

L'action des oximes sur le relèvement du taux des cholinestérases sanguines est tout à fait net. Bien que ces substances ne traversent pas la barrière hémo-cérébrale, leur action sur le syndrôme central est cependant favorable.

Il est à noter que les oximes agissent synergiquement avec l'atropine.

Dans les intoxications massives, nottement, lors d'ingestion volontaire ou accidentelle, l'administration de Contrathion ne dispense pas d'une assistance respiratoire, parfois prolongée et d'une décontamination minutieuse de la peau et des muqueuses.

Enfin si la majorité des intoxications par les organophopphorés est nettement améliorée par les oximes, certaines d'entre elles provoquées par quelques composés de cette série (diméthox, diméthoate...) sont peu réversibles(12).

3°)PRATIQUEMENT

Le traitement obéira aux règles suivantes :

a- dans les formes graves

- Respirations assistée mise en oeuvre avant l'administration
- d'Atropine dès que l'équilibre respiratoire est satidfaisant

2-4 mg par voie intraveineuse répétés toutes les cinq minutes jusqu'à apparition des signes d'atropinisation.

- de CONTRATHION

soit en intraveineuse lente 200 mg
soit en perfusion dans un soluté isotonique glucosé ou salé

la dose est répétée à la 3éme et la 6éme heure

- Décontamination
- Surveillance minutieuse de la réanimation

b- les formes moins graves

sont justifiables de doses initiales d'atropine moins importantes (1-2 mg répétés, au total jusqu'à 20 à 40 mg / 24 heures)

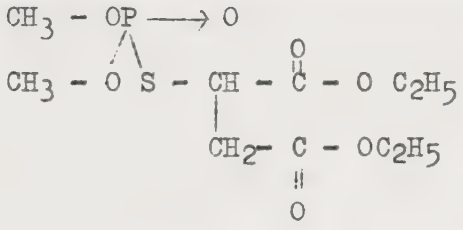
L'injection de Contrathion peut être différée, et seulement prescrite si les signes cliniques ne disparaissent pas sous l'action de l'atropine.

4°) Certaines médications sont contre-indiquées : morphine, théophylline, aminophylline, succinylcholine, phénothiazine.

5°) Enfin, tout contact avec le toxique est à éviter chez l'intoxiqué pendant au moins un mois, car sa sensibilité à des doses minimes d'organophosphorés persistera quelques temps.

II- OBSERVATION

Nous allons rapporter un cas d'intoxication grave par le Malathion



On sait que ces cas sont relativement rares, beaucoup moins fréquents que ceux produits par le Parathion. GOLDIN et Collaborateurs qui ont fait la revue de ces cas en signale 15 en 1964, alors que ce produit est diffusé sur le marché depuis 1954.(19)

La dose considérée comme toxique pour l'homme normal est de 1 g. (0,100 g. pour le parathion). Sa stabilité est supérieure à celle du parathion, analogue à celle du paraoxon (environ 1 mois).

Les produits d'hydrolyse biologique du malathion ne permettent pas d'identification chimique, comme c'est le cas pour le radical paranitrophényle du parathion. C'est dire tout l'intérêt que présentent les études enzymologiques qui seules conduisent au diagnostic d'intoxication aiguë.

A-CLINIQUE

Le 18 Mars 1966, un jeune homme, de 21 ans , J.P.M.. est adressé en urgence par l'hôpital Tenon dans le service du Professeur GAULTIER à l'hôpital Fernand Widal.

Il a absorbé, vers huit heures, dans un but de suicide, environ 28 cc d'une spécialité insecticide le JOSEOL contenant 50% de MALATHION.

A 9 heures 30, lors du premier examen à Tenon la T.A. était à 13-6, le pouls à 82, les pupilles étaient en mydriase.

A 10 heures 20, deux heures après l'intoxication, les signes cliniques à son arrivée à Fernand Widal montrent :

un état de conscience conservé,

une T.A.à 14-6

un pouls à 120

un état pulmonaire satisfaisant sans cyanose ni encombrement

un état neurologique normal, sans myosis

une tendance nauséeuse suivie de vomissements abondants de diarrhée importante, d'éjaculation et de fasciculations musculaires.

Vers 11 heures, le rythme respiratoire devient moins régulier, un myosis apparait.

Le dosage des cholinestérases pratiqué à l'arrivée montrent que leur taux est effondré(plasmatiques : 0,03 ; globulaires : 0,18, mesurés au pH mètre).

A 11heures 45, on décide

1°) d'intuber la malade, après administration d'Eunoctal, et de pratiquer la respiration assistée à l'aide d'un appareil d'Engström.

2°) l'administration d'Atropine

d'abord 2 mg tous les quart d'heure pendant une heure, puis 2 mg toutes les heures.

de Contrathion

4 ampoules dans le premier flacon de soluté glucosé puis deux ampoules dans les flacons suivants.

Malgré l'utilisation d'Eunoctal, apparition de crises consulsives, ce qui fait adjoindre au traitement une perfusion d'Hémineurine à 14 H. 45

A 16 heures, nouvelle crise consulsive

A partir de 17 heures 45, diminution des doses d'Atropine, 1 mg par heure en raison de l'atténuation du myosis.

Au total, à 23 heures 45 :

le malade est calme

la T.A. stable, 12 de maxima

le pouls à 110

les pupilles en position moyenne

les photomoteurs présents

pas d'hypersécrétion bronchique

Il a reçu :

22 ampoules de Contrathion

22 mg d'Atropine

11 ampoules d'Eunoctal

une perfusion d'Hémineurine(1,5 litre)

5,5 litres de soluté glucosé.

Le 19.3.66

Le malade est inconscient avec abolition des réflexes cornéens et photomoteurs, mydriase relative, hypotonie.

Aucun signe d'encombrement pulmonaire n'est apparu. Le rythme cardiaque est à 150.A l'E.C.G./rythme sinusal sans anomalie du complexe ventriculaire La température est à 40°. Une hémoculture est pratiqué.

On note un relèvement du taux des cholinestérases : plasmatique : 0,52 ; globulaire : 0,76

Au point de vue thérapeutique

Arrêt de l'hémineurine

diminution des doses d'Atropine (2,5 mg/journée)

poursuite de la respiration assistée et des perfusions

administration d'antibiotiques.

Le 20.3.66

L'abolition de la conscience persiste et on note un vomissement.

Au cours de la journée, une trachéotomie sera pratiquée, le Contrathion et l'Atropine poursuivis.

Le taux de cholinestérases reste en voisinage de celui de la veille.

Le 21.3.66

Le retour progressif à la conscience est annoncé par des mouvements spontanés et de réaction au pincement ; réflexe cornéens et photomoteurs sont présents.

On note une mydriase atropinique et des vomissements importants au cours de la journée.

A point de vue biologique, le taux des cholinestérases se maintient; l'équilibre hydroélectrolytique est satisfaisant.

On envisage l'arrêt de la respiration assistée, et à 21 heures l'Engströn est retiré.

Le 22.3.66

Le malade est tout à fait conscient et parle.

Mais on note une chute des cholinestérases plasmatiques(0,15) et globulaires(0,48). Les doses de Contrathion sont portées à 7 ampoules.

Le 23.3.66

L'état du malade est satisfaisant malgré la persistance de l'effondrement des cholinestérases. L'atropine est arrêtée, mais la dose de Contrathion augmentée (12 ampoules).

Le 24 et le 25.3.66

Le taux des cholinestérases reste bas, le Contrathion est poursuivi à la même dose.

Incident infectieux au niveau de l'orifice de trachéotomie (Proteus);la canule en argent est retirée.

Le 26.3.66

Les perfusions sont arrêtées, avec reprise de l'alimentation orale. Le Contrathion est donné par voie buccale.

Le 31.3.66

Le Contrathion est stoppé

Malgré un état général satisfaisant, le faible taux des cholinestérases apprécié au pH mètre persiste.

B- TECHNIQUES BIOLOGIQUES DE SURVEILLANCE

Deux techniques ont été utilisées pour suivre les cholinestérases sanguines, d'une part la méthode électrométrique de /Michel, d'autre part, la méthode au papier réactif.

Nous n'insisterons pas sur la première dont le principe et les modalités sont bien connues.(30)

Nous exposerons avec quelques détails, la méthode au papier réactif et les résultats au cours de l'évolution, sous traitement du cas d'intoxication que nous rapportons.

1°) Modalités de la méthode

Elle mesure l'activité de la cholinestérase sérique.

On utilise des bandes de papier imprégné d'esters choliniques et de colorants, dont le pH se modifie sous l"action de la cholinestérase. Le temps que met le papier imbibé de 0,05 ml de sérum pour atteindre la teinte d'un papier test fourni par le fabriquant est inversemnt proportionnel à l'activité cholinestérasique du sérum.

Initialement, le papier est jaune, au contact du sérum, il devient bleu vert, puis jaune. La teinte du papier témoin est jaune verdâtre.
La réaction doit être pratiquée entre les températures de 18 et 22°.

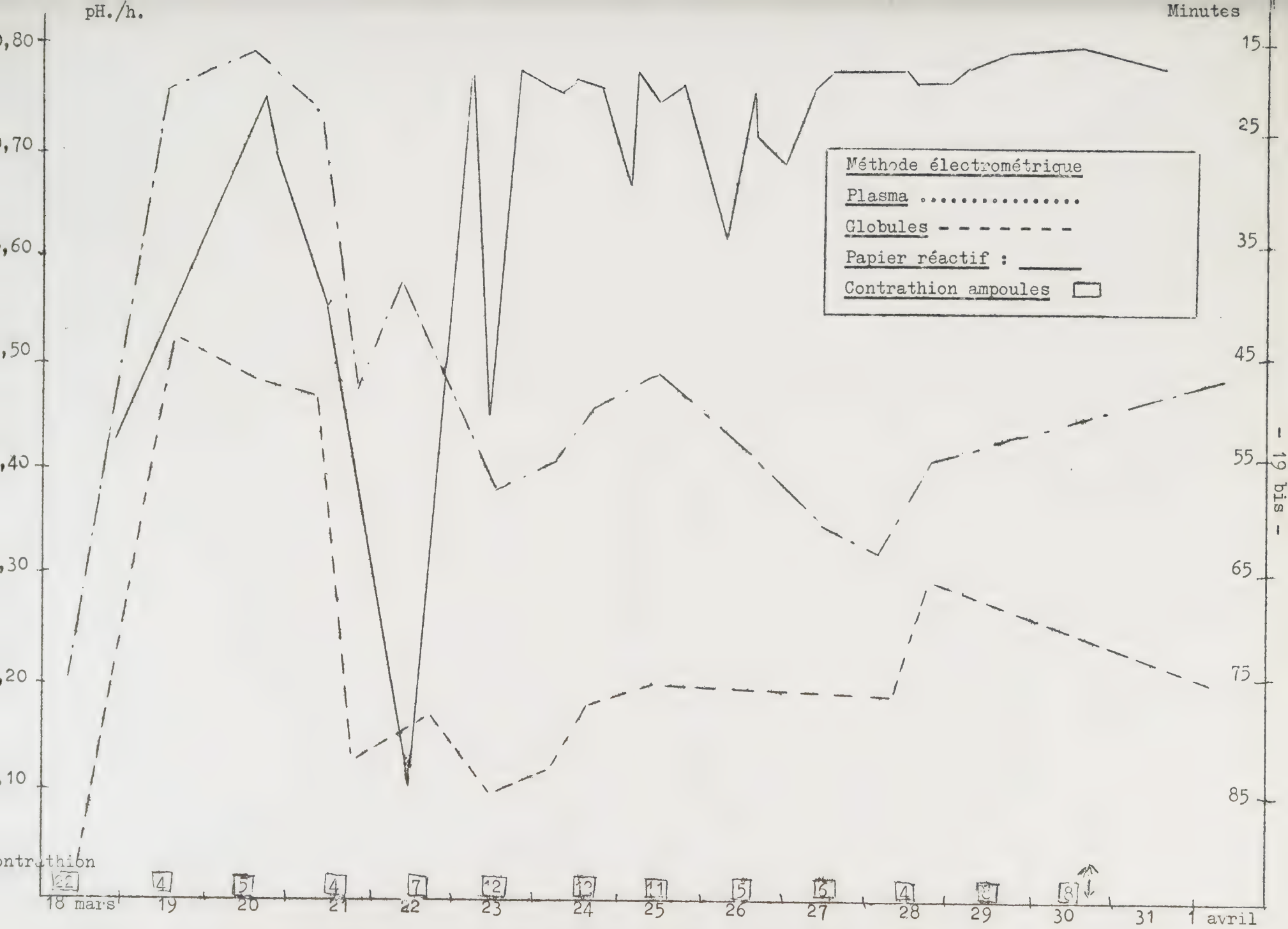
Les résultats sont chiffrés en minutes.

Le fabriquant français donne les chiffres suivants :

Temps en minutes	Activité de la cholinestérase
$t < 5$	augmentée
$7 < t < 15$	normale
$15 < t < 35$	diminuée
$35 < t < 150$ et plus.	fortement diminuée

2°) Evolution de cholinestérase sérique au cours du traitement

Les valeurs trouvées pendant la durée de l'hospitalisation du malade sont reportées sur la courbe ci-contre. Initialement , lors de l'arrivée du patient, le temps de virage du papier est de 54 minutes


pH./h.
Minutes
,80
,70
,60
,50
,40
,30
,20
,10
15
25
35
45
55
65
75
85
Méthode électrométrique
Plasma .....
Globules - - - - - - -
Papier réactif : _____
Contrathion ampoules
ontrathion
22
4
5
4
7
12
13
11
5
5
4
9
8
18 mars
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
1 avril

c'est à dire fortement abaissé . Ce temps diminue pour se trouver assez proche de la normale (21 minutes) après deux jours de thérapeutique, associant le Contrathion et l'Atropine. Les doses de ces produits sont diminuées devant l'amélioration des signes cliniques et biologiques.
Au cinquième jour, effondrement des cholinestérases (85 minutes) lors d'une première détermination, 54 minutes lors de la seconde, malgré la persistance de l'amélioration clinique. Les doses de Contrathion sont nettement augmentées et le 7éme jour on note une remontée des cholinestérases (18 minutes) . Malgré quelques oscillations de la courbe, à partir de ce jour, la détermination à l'aide du papier réactif montre une normalisation satisfaisante, du taux des cholinestérases. Cette évolution favorable persistera à l'arrêt du traitement.

Nous avons sur le même graphique indiqués les résultats obtenus à l'aide de la méthode électrométrique. On peut voir que, si la concordance est tout à fait satisfaisante au début et dans les premiers jours du traitement, il existe ensuite une divergence entre les deux méthodes. Cette discordance reste actuellement inexpliquée.

III - DISCUSSION

A - Interêt diagnostic du dosage des cholinestérases par la méthode au papier réactif. (42)

Nous n'insisterons pas sur la simplicité et la rapidité de la méthode qui en constituent, les qualités majeures.

Nous analyserons plus en détail sa spécificité et sa sensibilité qui ont déjà fait l'objet de divers travaux, et nous verrons enfin les renseignements diagnostics qu'elle peut fournir.

1°) Spécificité de la méthode

Le papier réactif fournit par les fabricants étant imprégné d'esters choliniques, son virage, c'est à dire l'hydrolyse enzymatique de ces esters sera provoquée spécifiquement par la cholinestérase sérique.

On peut cependant noter avec Vincent (42) qu'un certain nombre de facteurs non spécifiques pourront influencer le temps de virage. Le pH initial du sérum peut en effet le modifier. Après vieillissement le pH du sérum varie et donnera un virage initial différent de celui du sérum frais. Même parmi les sérums frais, il peut exister des différences de pH pouvant aller de 7,5 à 8 à 22°.

D'autres facteurs, non spécifiques, ont également un rôle non négligeable : les systèmes tampons du sérum et la protidémie qui modifieront également le temps de virage.

2°) Sensibilité de la méthode

La première remarque qui peut être faite c'est que les limites des

valeurs normales varient selon les auteurs.

Vincent (42) a comparé cette méthode à la technique colorimétrique à l'hydroxylamine où les résultats sont exprimés en milligrammes de chlorure d'acétylcholine hydrolysés en une heure à 38° par 1 ml de sérum. Les sérums normaux donnent des chiffres de 18 à 28 mg.

Tous les sérums qui par cette technique ont une activité cholinestérasique normale donnent un temps de virage du papier :

$$6 \text{ minutes} < t < 16 \text{ minutes}$$

Pour Sailer (34) les chiffres normaux sont : 5 minutes $< t <$ 19 minutes le fabricant français indique : 7 minutes $< t <$ 15 minutes Vincent signale qu'il est difficile d'apprécier le temps de virage à 30 secondes, voire une minute près.

Parmi les sérums qui donnent des temps de virage dans les limites de la normale (6 minutes $< t <$ 16 minutes), certains ont une activité cholinestérasique diminuée par la méthode à l'hydroxylamine (10 - 14 mg) (42)

Richterlich a comparé la méthode au papier réactif à la méthode électrométrique. Cet auteur utilise une notation différente pour exprimer les résultats du virage ; il chiffre ses résultats en unitéx $\frac{1000}{10} = x$ unités. Par exemple si le virage a lieu en 10 minutes l'activité cholinestérasique du sérum sera $\frac{1000}{10} = 100$ unités

Richeterlich a observé certaines discordances entre les deux méthodes. Pour un abaissement du pH de 0,9, les valeurs correspondantes sur papier peuvent varier de 140 à 70, c'est à dire de 7 minutes à 14 minutes, soit du simple au double.
Pour un abaissement du pH de 0,5, ces valeurs peuvent aller de 100 à 30 soit 10 minutes à 33 minutes, variation de 1 à 3.

3°) Renseignements diagnostics

Les différentes études montrent que la méthode au papier réactif ne permet pas d'évaleur précisement l'activité cholinestérasique d'un sérum. Cependant, on sait que la cholinestérasémie normale varie d'un sujet à

l'autre et que sa valeur subit des écarts assez importants par d'autres méthodes, nottement la méthode électrométrique (44). En fait, les travaux que nous avons rapportés n'indiquent que des variations assez peu éloignées des taux physiologiques. Et si la détermination de l'activité cholinestérasique normale est peu précise par la méthode au papier réactif, il semble cependant qu'on peut en attendre des résultats tout à fait satisfaisants pour apprécier des modifications nettement pathologiques.

Pour Vincent, l'utilisation du papier réactif est utile :
- aux examens en série des collectivités (ouvriers exposés aux toxiques anticholinestérasiques)
- à l'examen systématique avant l'usage de la succinylcholine en anesthésiologie
- à la surveillence du traitement myasthéniques
- au diagnostic des néphroses
- à l'étude des hépatites et des cirrhoses.

Pour notre part, nous pensons que son emploi peut aider au diagnostic des formes graves d'intoxication par les anticholinestérasiques.

L'argument majeur à l'appui de cette idée est l'extrême simplicité et la rapidité de la méthode. En effet, les méthodes classiques de détermination de des cholinestérases sériques ne sont guère pratiquées en dehors des centres de toxicologie.

Souvent de réalisation délicate, elles nécessitent un grande habitude et parfois un appareillage assez couteux(pH mètre sensible nottement). Et si le dosage des cholinestérases globulaires, cependant plus précis et plus fidèle, échappe à la méthode au papier réactif, l'effondrement parallèle de la cholinestérase sérique est déjà un bon argument diagnostic.

Les signes cliniques d'une intoxication grave par les organophosphorés peuvent être inaugurés par un coma. Si parfois on retrouve facilement la notion d'inhalation ou d'absorption massive de toxique, ailleurs ces éléments ne seront connus que lors d'une enquête ultérieure. C'est notamment dans ces cas que l'utilisation du papier réactif sera spécialement utile. Elle permettra d'attribuer avec une grande probabilité un coma avec myosis à une inhibition des cholinestérases et de mettre en oeuvre la thérapeutique qui s'impose.

C'est donc là, nous semble-t-il une utilisation intéressante de la méthode.

B - INTERET POUR LA POURSUITE DU TRAITEMENT

Les éléments thérapeutiques des intoxications graves par les organophosphorés, nous l'avons dit, associent l'administration d'Atropine et de Contrathion aux méthodes de réanimation.

C'est l'évolution des signes cliniques qui permet d'apprécier l'efficacité de la médication atropinique. La disparition du myosis et des autres phénomènes muscariniques, l'apparition des signes d'atropinisation constituent les éléments qui Permettent d'ajuster les doses du médicament.

I'efficacité des oximes est jugée sur le relèvement du taux des cholinestérases. Normalement, cette restauration serait très lente, environ trois semaines, tandis que le Contrathion, à dose efficace permet un retour vers les valeurs satisfaisantes en 3 ou 4 jours environ.

Nous avons vu les précautions de l'emploi du papier réactif et les renseignements que l'on doit en attendre. Si les temps de virage, longs les premiers jours de l'intoxication imposent l'administration de doses importantes d'oximes, leur racourcissement conduira à diminuer la quantité du produit. Un abaissement éventuel de l'activité cholinestérasique pourra être décelé, imposant un réajustement de la thérapeutique.

Nous pensons donc que l'interêt de l'utilisation de papier réactif réside :

1°) dans la grande simplicité de son emploi

2°) dans la rapidité des renseignements qu'il apporte

3°) paradoxalement, dans le manque de sensibilité de la méthode qui permettra toujours de déceler les taux franchement pathologiques.

Ces éléments sont fondamentaux dans le dépistage rapide des cas graves d'intoxication s organophosphorées. Ils permettent d'instituer la thérapeutique spécifique et de déclencher des investigations plus précises.

Mais bien sûr, le papier réactif ne peut remplacer les méthodes classiques plus précises dans la détermination exacte des activités cholinestérasiques sériques et globulaires.

CONCLUSION

Une observation d'intoxication massive par le Malathion nous a permis d'affirmer l'interêt pratique de l'utilisation d'une méthode permettant l'appréciation rapide de l'activité des cholinestérases sériques pour le diagnostic et la surveillance de ce type d'intoxication.

L'effondrement initial de l'activité cholinestérasique mesurée sur papier était en corrélation avec les taux plasmatiques et globulaires mesurés par la méthode électrométrique de MICHEL.

Au cours du traitement par le sulfométhylate de pyridylaldoxime nous avons trouvé une bonne concordance entre l'amélioration des signes cliniques et les tests cholinestérasiques.

On sait depuis les travaux de CELICE et FOURNEL, que chez les travailleurs exposés aux organophosphorés les dosages de cholinestérases globulaires sont les plus sensibles et les plus fidèles.

Mais, d'après notre expérience, la mesure des cholinestérases sériques par la méthode sur papier est utile pour le diagnostic des formes graves d'intoxication par les anticholinestérasiques . De même, devant tout coma avec myosis une recherche de l'activité cholinestérasique sérique pourrait être réalisée.

Il semble que les divers services de réanimation non associés à un centre de toxicologie peuvent trouver là un moyen commode de diagnostic rapide.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur M. GAULTIER

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur G. BROUET

Vu, et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1. AIDRIDGE (W.N.)

The inhition of erythrocyte cholinesterase by triesters of phosphoric acid ;3) the nature of the inhibitoryprocess : Biochem J. (1953) -54 442.8

2. ALDRIDGE (W.N.), DAVISON(A.N)

The mécanism of inhibition of cholinesterase by organophosphorus : compounds :

Bioch. J. (1953) :55 :753-6

3.ALLES (GA) HAWES (RC)

Cholinesterases in blood of men :
J. Biol. Chem (1940) : 133 ;375-90

4. AMMON (R)

Die fermentative Spaltung des Acetylcholines :

Pflügers Arch. ges. Physiol (1933) 233 , 486-91

5. AUGUSTINNSON (K.B.)

Assay methods of cholinesterases :

Methods of biochemical analysis (1957) :5 :1-63

6. CARTIER (H.J.)

Thèse Fac. Lyon Janvier 1966

7. CELICE (J),FOURNEL (j), JUIOU (C), DUCHESNAY5(G)

Etude pharmacodynamique et premiers résultats cliniques de l'emploi du sulfométhylate de l'α pyridolaldoxime (7676 RP),

antidote des insecticides organophosphores :

Thérapie (1960) ; 15 ; 1146-56

8. CELICE (J)

Accidents des insecticides
Revue du Praticien (1965) :29, 3825-40

9. CHAMBON (M)

Aspects toxicologiques de la manipulation des insecticides organophosphorés ;

J. de Med. de Bordeaux (1957) ; 5, 642-8

10. CHARY (R)BOCQUET (P) JAYOT (R)

Cholinestérases et antichloinestérases - Intérêt en médecine vétérinaire :
Rev. Path. Géné.(1961)-733-1251

11. DE CLERMONT (Ph)

Mémoire sur les esters phosphoriques :
Am. Chim. Phys. (1855), 44 , 330-6

12. CONGRES DE MEDECINE LEGALE DE COIMBRA (1965)

Comptes-rendus à paraitre

13. CHILDS (AF) DAVIES (D.R) GREEN (A.L.) RUTLAND(I.P)

The reactivation by oxymes and hydroxyamic acids of cholinesterase inhibited by organophosphorus compounds :

British Pharmacol. (1955) ; 10 ; 462-465

14. DAILEMAGNE (M.J)

Dynamique de l'action des cholinestérases :
Pharmacodynamique biochimic (1961) ; 173-5

15. DAVIES (D.R) GREEN (A.L)

The Kinetics of réactivation by oximes of cholinesterase inhibited by organophosphorus compounds :
Biochem. journ. 1956 ; 63;529;35

16. DAVISON (A.N)

The conversion of Schradane (OMPA) and Parathion in inhibitors of cholinesterase by mammalian liver
Biochem. J;(1955) 61 ; 203-9

17. GAULTIER (M) FOURNIER (E)GERVAIS (P)GORCEIX (A)

Traitement par le 76 76 RP (N Methyl. pyridyl. aldoxime) d'une intoxication grave par un insecticide organophosphoré (parathion) :

Soc. de Med. et d'Hygiène du travail
Arch. des Mal. Prof.(1961) ; 1,2 ;55-57

18. GAULTIER (M) FOURNIER (E) GERVAIS (P)

Les intoxications aiguës :
in. Synthèse clinique (1965) ; 25 13-23

19. GOLDIN (AR), RUBENSTEIN (A.M), BRADLOW (B.A), ELLIOT (G.A)

Malathion poisoning with special reference to the effect of cholinesterase inhibition on erythrocyte survival :
The New England of Med. (1964); 25 ; 1289-93

20. GOODMAN (L), GILMANN(A)

In the pharmalogical basis of thérapeutics
2ème Ed. The Mac Millan Company 1958 NY

21. HAIL (G), LUCAS (C)

J. of Pharmacol. (1937) 59 ; 34

22. HESTRIN (S)

The reaction of acetylcholine and other carboxylic acid derivatives with hydroxylaminic and its analytical applications :
J. Biol. Chem.(1949) ; 180 ; 249-61

23. HOLMSSEDT (B)

Pharmacology of organophosphorus cholinesterase inhibitors :
Pharmacol. rev. (1959) ;11 ; 567-688

24. KALOW (W), GUNN(D.R)

Some statistical data on atypical cholinesterase of human serum:
An. human Genet (1959) , 23 239-250

25. LAMARCHE (M), ROYER (R), ROPBACH (M), POUREL (j)

Le dosage des cholinestérases sériques et son intérêt :

Ann. Med. Nancy (1964) 3 ; 1124-36

26. LANGE (W), VON KRUGER (G)

Uber ester der monofeurphosphorsaïne :
Ber. dtsch. chem. ges (1932) , 65, 1598-1601

27. Mc. GREGOR (W.S) RADELEFF (RD) BUSCHLAND (RC)

Some phosphorus compounds asytemic insecticide against cattle grubs :
J. Econ. ent. (1957) 47 : 465-67

28. MENDEL (B)RUDNEY (H)

Studies on cholinesterase I cholinesterase and pseudo-cholineste rase :

Biochem. J; (1943) ; 37; 59-63

29. MENDEL (B) MUNDELL (D.B) RUDNEY (H)

Studies on cholinesterase III specific tests for true cholinesterase and pseudo-cholinesterass.
Biochem. J . (1943) :37 ,473-476

30. MICHEL (HO)

Electometric method for the determination of red bloood cell : and plasma cholinesterase activity .
J. Lab. Clin.med. (1949) ; 34 , 1564-8

31. NACHMANSON (D) ,WILSON (ID)

The enzymatic hydrolysis and synthesis of acetycholine :
Advance . Enzymol. (1951) 12 ; 259-339

32. RICHTERLICH (R)

Schweitz Med. Wschr (1962) 92 : 263

33. SABINE (J.C)

Erythrocyte cholinesterase titers in hematologic disease states :
An. J. Med. (1&59) ; 27 ; 81

34. SAILER (G) BRAUSTEINER (H)

Klin. Wschr. (1959) 18 ; 986

35. SCHRADER (G)

Die Entwicklung neuer insektizide auf Grundlage von organischen Fluor und Phosphorverbindungen :

Monographie N° 62 , 2 .Aufl. Weinheim

Verlag Chemic 1952

36. SIMPSON (GR)

Cholinesterase testing and organic phosphate pesticides :
The Med.J. Australia (1965) 8. 268-72

37. STEDMAN (E) WHITE (A)

A comparaison of the cholinesterase activites of the : blood sera from various species :

Bioch. J; (1933 27 1055-60

38. VINCENT (D)

Acetylocholine, cholinesterases et anticholinesterases
Produits pharmaceutiques :

(1955) 1 -17 -24
2 -85 -97

39. VINCENT (D),SEGONZAC (G)

Adaption pratique de la méthode de Hestrin au dosage de la cholinesterase sérique :
Ann. Bio. Clin. (1958) , 16 ;227-32

40. VINCENT (D)

Valeur sémiologique du dosage de la cholinestérase sérique
sem. des Hop. (1959) 8 ; 333-334

41. VINCENT (D)

Les cholinestérases chez l'homme :
Revue path. Géné. (1961) ; 733-1217

42. VINCENT(D), SEGONZAC(G), MARQUES VINCENT (MC)

Sue la détermination de la cholinestérase sérique par la méthode du papier réactif :
An. biol. clin. (1963) ; 5,6 ; 481-489

43. VINCENT (D), SEGONZAC (G)

Méthode pratique de dosage simultané des cholinestérases plasmatiques et globulaires dans le sang total :
An. biol. clin. (1965) ; 86 ; 476-8

44. WILSON (I.B) BERGMANN(F)

Studies on cholinesterase VII. The active surface of acetylcholinesterase derived from effects of pH on inhibition :
J; Biol. Clin. (1950) ; 185 ; 476-89

45. WINTROBE (M.M)

In. Clinical hematology
Ed. Lea Fibiger Philadelphia 5ème edition 1963 page 228

46. ZAVON (M.R)

Blood cholinesterase levels inorganic phosphate intoxication :
Jama (1965); 192 ; 51

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V[e] -
ODÉ 58-90